KARBONHİDRATLAR-III
METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİ

1.Glukoneogenez

Laktat, gliserol, pirüvat, propiyonat, bazı aminoasitler ve sitrat döngüsü ara ürünlerinin açlıkta kan glukoz düzeyinin dengelenmesinde kullanılmasına GLUKONEOGENEZ denir.



Glukoneogenez İçin Substratlar

- *Cori döngüsü*
- *Alanin döngüsü*
- *Gliserolden glukoz oluşumu*

Glukoneogenez Metabolik Yolu

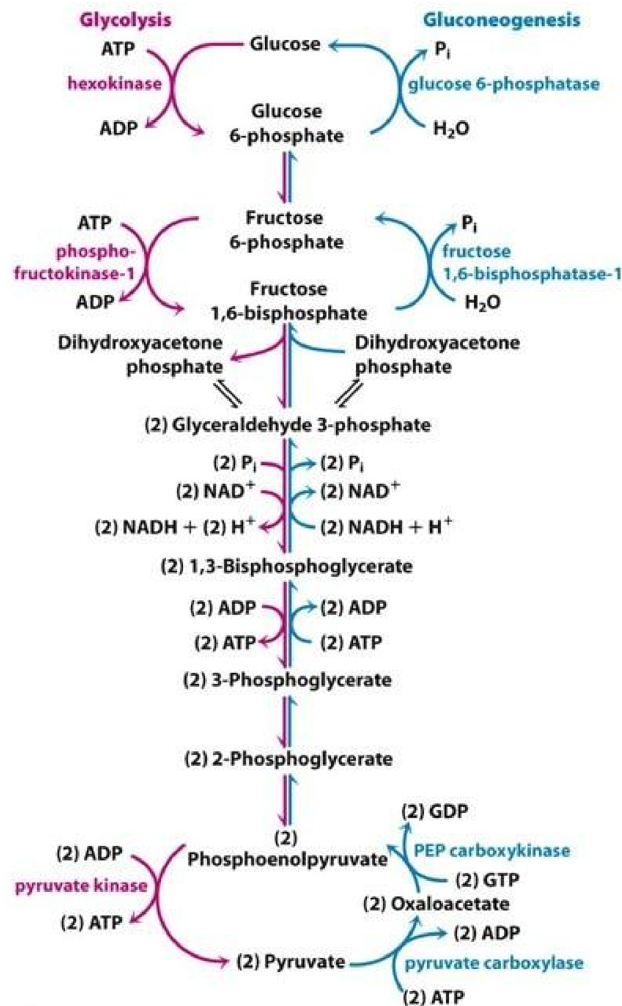


Figure 14-16
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Glukoneogenez Tepkimelerinin Toplamı



- Pirüvattan 1 mol glukoz oluşturmak için 6 yüksek enerjili fosfat kullanılır. Bunlar;
- Fosfoenol pirüvat karboksikinaz → 1 GTP
- Pirüvat karboksilaz → 1 ATP
- Fosfogliserat kinaz → 1 ATP

Glukoneogenezin Kontrolü

- **Glukoneogenezin kontrolü 3 noktadan olmaktadır:**

1. **Fruktoz-1,6-bifosfat → F6P**
2. **Fosfoenol pirüvat → Pirüvat**
3. **Pirüvat → Oksaloasetat**

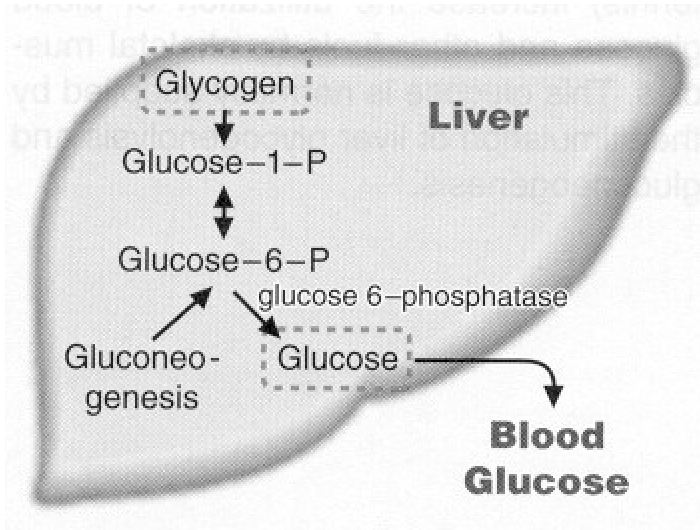
Glukoneogenez

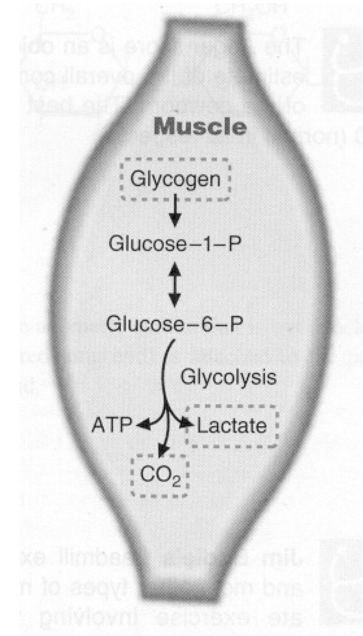
- *Glukagon*
- *Stres hormonları*
- *İnsülin*

2. Glikojen Metabolizması

- **Pek çok canlıda glukozun fazlası depolanmak üzere polimerik formlara çevrilir.**
- **Bu polimer omurgalılar için glikojen, bitkiler için nişastadır.**
- **Glukozun polimer şeklinde depolanması, hücre içi osmotik yük ile hidrasyon suyu miktarını azaltır ve enerjinin daha yoğun bir şekilde depolanmasını sağlar.**
- **Birçok dokuda bulunmasına rağmen karaciğer ve iskelet kaslarında depolanır.**

2. Glikojen Metabolizması





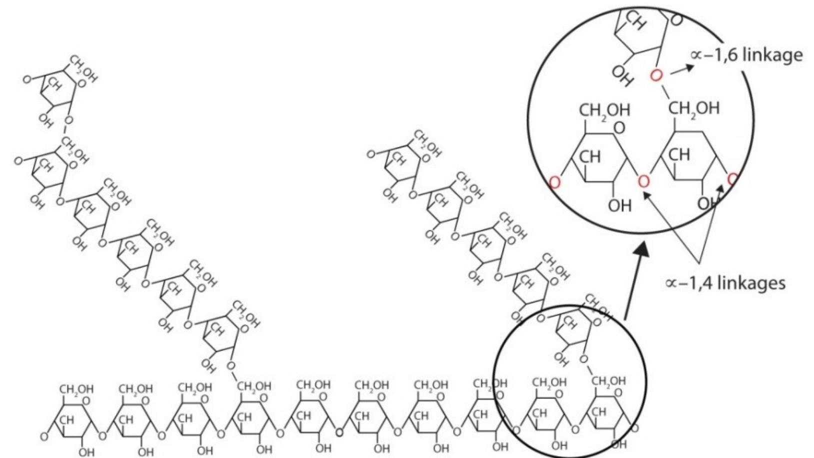
- CHO içeriği ↑ yemekten sonra glikojen depoları ↑
- Yemek aralarında veya açlıkta kan glukozunun korunmasında görevlidir.

- Kaslardaki glikojen aerobik veya anaerobik metabolizma için gerekli enerjiyi sağlar.
- Dinlenme sırasında glikojen sentez eder, egzersiz sırasında yıkar.
- Şiddetli aktivite durumunda <1 saat sürede tükenir.
- Kan glukozuna katkısı yoktur

2. Glikojen Metabolizması

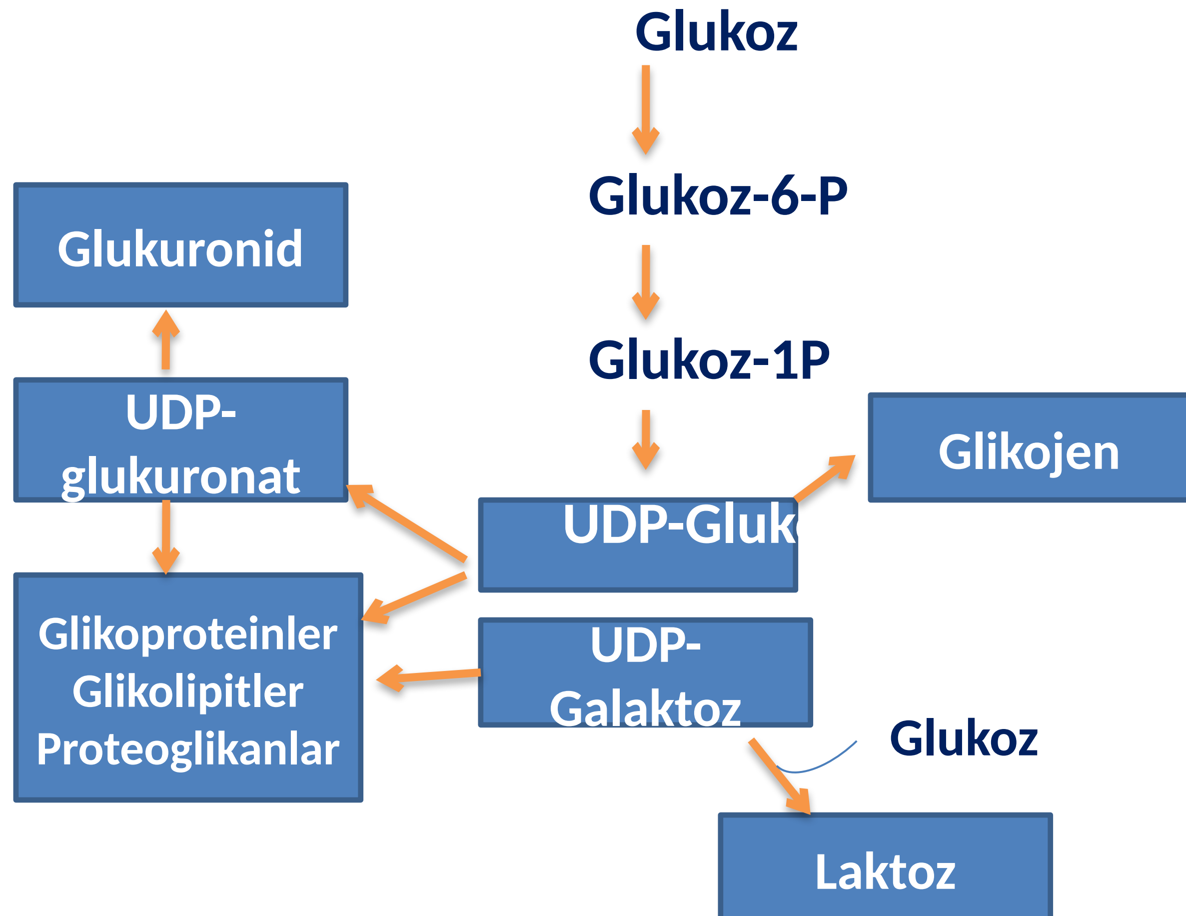
Glikojen

- **Ortalama 10.000-40.000 glukoz biriminin α-1,4 glikozidik bağları ile bağlanmasında oluşur.**
- **Molekülün her 8-12 glukoz biriminde dallanma görülmektedir.**
- **Dallanma noktalarında molekül bir başka glukoz ile α-1,6 glikozidik bağ ile bağlanarak dallanma gösterir.**



2. Glikojen Metabolizması

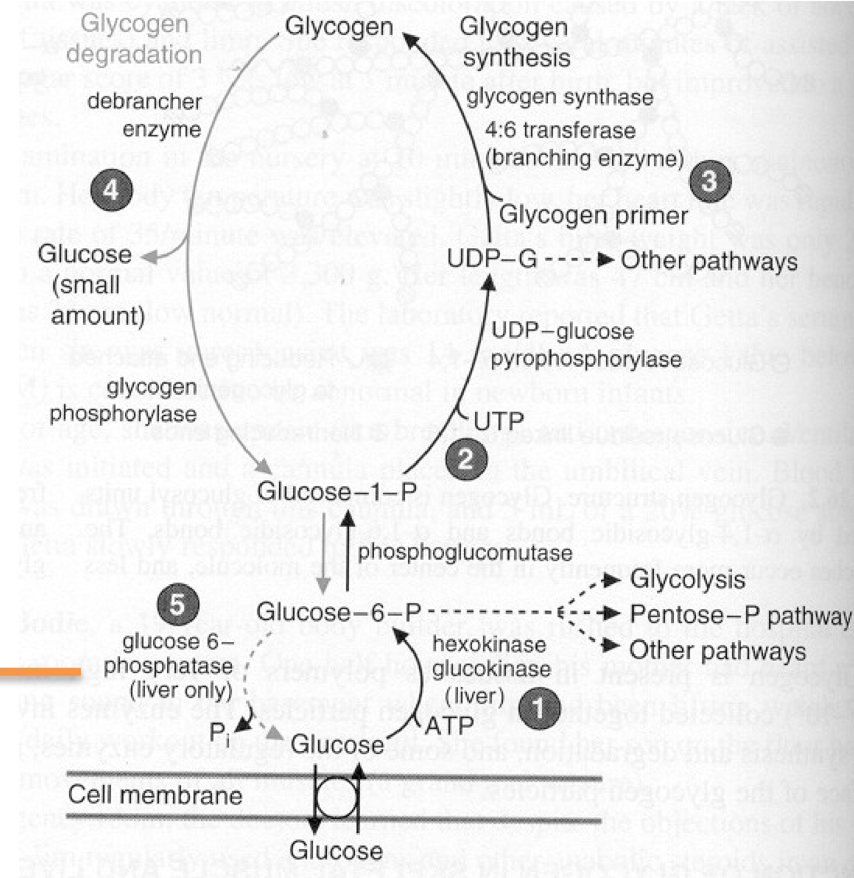
Glikojen Sentezi (Glikojenez)



2. Glikojen Metabolizması

Glikojen Yıkılımı (Glikojenoliz)

- **Tanım**: Depolanmış glikojenin tekrar glukoza indirgenmesidir.
- **Amacı**: İhtiyaç durumlarında glukoz seviyesini en uygun düzeyde tutmak ve dokuların ihtiyacını karşılamaktır.



- KC, İB epiteli ve böbrekte glukoz-6-fosfattan fosfat esterlerini hidrolize ederek dolaşıma serbest glikoz verir.
- Bu enzim kaslarda yoktur.
- Bu nedenle açlıkta plazmanın serbest glukoz ihtiyacı KC'deki glikojen depolarından sağlanır.

2. Glikojen Metabolizması

Glikojen Metabolizmasının Kontrolü

- KC ve kaslardaki glikojen metabolizması glikojen sentaz ve glikojen fosforilaz enzimleri üzerinden kontrol edilmektedir.
- Glikojen seztaz a (defosforile şekli) → Aktif

  Glikojen sentaz b (fosforile şekli) → İnaktif
- Glikojen fosforilaz a (fosforile şekli) → Aktif

  Glikojen fosforilaz b(defosforile şekli) → İnaktif

- Her iki enzimin aynı zamanda fosforilasyonu, hücreyi net olarak glikojen yapımından glikojen yıkımına yönlendirmektedir.

2. Glikojen Metabolizması

Glikojen Metabolizmasının Kontrolü

- **Hedef hücrelerde cAMP düzeyini değiştirerek glikojen sentaz ve glikojen fosforilaz aktivitelerini bazı hormonlar düzenler.**

İnsülin: *** KC ve iskelet kasında glikojen sentezini arttırır**

*** Yemek ile alınan fazla CHO'ın glikojen olarak depo edilmesini sağlar**

Glukagon: **Kan glukozunun azaldığı durumlarda (açlıkta), KC'de glikojen yıkımını uyararak kan glukozunun artmasına yol açar.**

*** İskelet kasında benzer etkisi yoktur.**

Katekolaminler (epinefrin, norepinefrin): **İskelet kası ve KC'de glikojen yıkımının güçlü uyarıcıları olup, kas kasılması için yakıt olarak glukoza gerek duyulduğunda glikojenin mobilize olmasını**

Glikojen Depo Hastalıkları

- Glikojen metabolizması enzimlerinden birinin defektine bağlı olarak anormal glikojen depolanması ile karakteristik bir grup hastalıktır.
- Ortak Klinik Semptomlar:
  - Hepatomegali
  - Hipoglisemi
  - Laktik asidoz
  - Büyüme-gelişme geriliği
  - Hiperürisemi
  - Hiperlipidemi
  - Kaslarda kramplar
  - Kanamaya eğilim

Glikojen Depo Hastalıkları

Tip	Eksik enzim	Etkilenen doku
Tip I (Von Gierke)	Glukoz-6-fosfataz	Karaciğer, böbrek hepatorenal glikojenez
Tip II (Pompe)	Lizozomal α(1-4) glukozidaz	Karaciğer, kalp, kas genel glikojenez
Tip III (Cori)	Amilo (1-6) glukozidaz	Karaciğer, kas
Tip IV (Andersen)	Amilo (1,4 → 1,6) glukozil transferaz	Karaciğer
Tip V (McArdle)	Fosforilaz	Kas
Tip VI (Hers)	Fosforilaz	Karaciğer
Tip VII	Fosfofruktokinaz	Kas
Tip VIII	Fozforliaz kinaz	Karaciğer

Kan Glukozunun Düzenlenmesi

Kan glukozunun 3 kaynağı:

1. **Diyet karbonhidratı**
2. **Glikoneogenez**
3. **KC'de glikojenez**

- **Diyetle alınan karbonhidratlar sindirim ve emilime uğradıktan sonra KC'e portal venle taşınır. Burada fruktoz ve galaktoz, glukoza çevrilir.**
- **Emilimden sonra kan glukoz düzeyi 70-100 mg/dl arasındadır.**
- **Kan şekeri, öğün sonrası 30-50 mg/dL kadar yükselmekte ve 2 saat sonra tekrar açlık düzeyine inmektedir.**

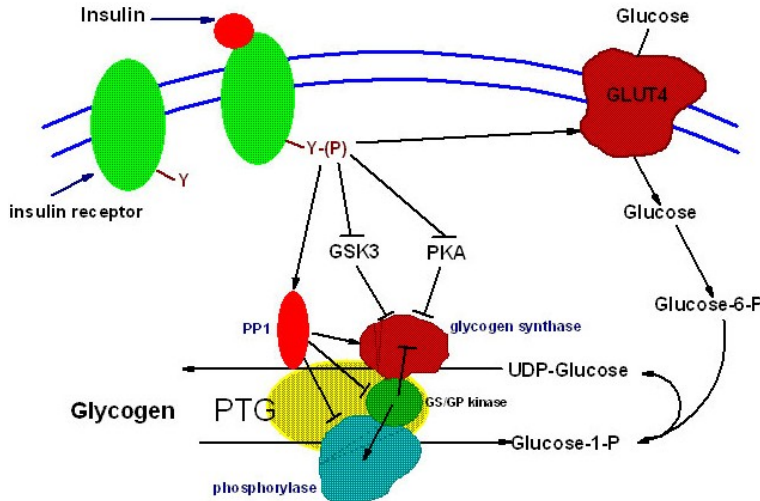
Kan glukoz seviyesini düzenleyen hormonlardan bazısı kan şekerini düşürme yönünde bazısı ise kan şekerini yükseltme yönünde etkili olmaktadır.

Kan Glukozunun Düzenlenmesi

Kan Glukozunu Düşüren Hormonlar

İnsülin

Glukozun yağ ve kas hücrelerine alınımını uyararak depolanmak üzere glikojen ya da yağa çevrilmesini sağlayan, karaciğerde glukoz üretimini inhibe edip protein sentezini uyaran ve protein parçalanmasını inhibe eden anabolik bir hormondur.



-Somatomedinler: **Karaciğerde sentezlenen bir grup küçük polipeptittir.**

insülin benzeri aktiviteye sahiptirler.

-Somatostatin: **Büyüme hormonunu inhibe eden hormon olarak da bilinir;**

- **Pankreastan glukagon ve insülin sekresyonunu inhibe eder .**

Kan Glukozunun Düzenlenmesi



- **Diyet kaynaklı glukoz, insüline bağımlı olmayan bir yolla KC hücresine serbest olarak girer bu şekilde KC dolaşımdaki CHO yükünün yaklaşık yarısını uzaklaştırır.**

Kan Glukozunun Düzenlenmesi

Kan Glukozunu Yükselten Hormonlar

- **Büyüme hormonu ve ACTH:** Salınımı hipoglisemi tarafından uyarılır.
  - Glukozun hücrelere alımını azaltır
- **Glukokortikoid (kortizol, kortizon, kortikosteron)** uygulanımı glukoneogenezi arttırır. Adrenal korteksten salınır.
  - Ekstrahepatik dokulardaki glukoz kullanımını inhibe eder.
  - Glukoneogenezi hızlandırırlar.
- **Epinefrin (Adrenalin)** stres sonucu adrenal medulladan salınır ve KC'de glikojenolize sebep olur.
  - Kasta glukoz-6-fosfataz olmadığından glikojenoliz laktatla sonuçlanır
  - Buna karşılık KC'de glukoz oluşur ve kan glukozunu arttırır
- **Glukagon** salınımı hipoglisemi tarafından uyarılır.
  - Glikojenolize sebep olur.
  - Adrenalinden farklı olarak kas fosforilazı üzerine etkisi yoktur.
  - Aminoasit ve laktattan glukoneogenezi arttırır.
  - Glikojenoliz ve glikoneogenez, glukagonun hiperglisemik etkisini arttırır.

Kan Glukozunun Düzenlenmesi

- Tiroksinin diyabetojenik etkisi vardır.
  - Glikojenolizi uyarır ve mide boşalma hızı ile intestinal glukoz emilimini artırır.
  - Hipertiroidili hastalarda açlık kan glukozu yükselir
  - Hipotiroidili hastalarda açlık kan glukozu azalır.

- Kan glukoz seviyesine böbreğin de düzenleyici etkisi vardır.
  - Glukoz, glomerüllerden devamlı olarak süzülür ve genellikle renal tübüllerin reabsorbsiyon sistemi ile tamamen kana döndürülür.

Kan Glukoz Düzeyinde Fizyolojik Sapma

Kan şekeri düzeyi; ***GLİSEMİ***

Normal sınırlardaki glisemi; ***NORMOGLİSEMİ***

Normal sınırın altındaki glisemi; ***HİPOGLİSEMİ***

Normal sınırın üstündeki glisemi; ***HİPERGLİSEMİ***